

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° 868

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André DELAUNAY

Né le 28 Octobre 1912 à Paris

Etude Thérapeutique
du
Para-Amino-Phényl-Sulfamide
1162 F

Président : M. LEMAITRE, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

1937

808

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André DELAUNAY

Né le 28 Octobre 1912 à Paris

Etude Thérapeutique
du
Para-Amino-Phényl-Sulfamide
1162 F

Président : M. LEMAITRE, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

1937

LE DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	LAUBRY.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBE (Henri) Chimie biologique.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS... Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT , Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ...		BROcq	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
UVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE- RY - RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie
RUPPE	Stomatologie.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MON GRAND-PERE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND LEMAITRE

OTO-RHINO-LARYNGOLOGISTE DE L'HOPITAL LARIBOISIÈRE
PROFESSEUR DE CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a toujours prodigué son
amitié et qui nous fait l'honneur d'ac-
cepter la Présidence de cette Thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE
MÉDECIN-CHEF DU SERVICE D'ACCOUCHEMENT
DE L'HOPITAL LARIBOISIÈRE

*A l'enseignement duquel nous devons
toutes nos connaissances en Obstétrique.*

MONSIEUR LE DOCTEUR M. HEITZ-BOYER
PROFESSEUR AGRÉGÉ
CHIRURGIEN DE L'HOPITAL LARIBOISIÈRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
A L'HOPITAL LAENNEC

La médecine a depuis les études pastoriennes sur les microbes, eu une lutte incessante à soutenir contre eux, en particulier contre le streptocoque dont les infections sont si répandues et si graves; lutte dans laquelle elle a été souvent impuissante.

Les recherches des chimiothérapeutes étaient sans résultat, lorsque les travaux de Domagk, en février 1935, permirent tous les espoirs, la sulfamido-chrysoïdine s'étant révélée active contre le streptocoque.

Depuis, plusieurs corps ont été essayés et il nous a paru intéressant de considérer ces médicaments, ainsi qu'un nouveau dérivé chimique de la même série, qui vient enrichir la médecine d'une arme, et qui paraît devoir donner d'excellents résultats, non seulement contre le streptocoque, mais encore contre le méningocoque, le gonocoque, le pneumocoque et le coli-bacille.

Les essais cliniques en cours en préciseront l'application et élargiront certainement son champ d'activité. Nous avons nommé, le para-amino-phényl-sulfamide (1162 F qui fait actuellement l'objet de communications et d'études internationales.

La découverte de Domagk, utilisée en Allemagne sous le nom de Prontosil, fut, par la suite, spécialisée en France sous le nom de Rubiazol. De très beaux résultats ont été enregistrés et semblaient d'autant plus beaux, qu'ils étaient les premiers dans les streptococcies. Cependant, toutes les infections à streptocoque n'étaient pas également atteintes et, dans le monde entier, les recherches se poursuivaient.

Le 25 novembre 1935, dans une communication à la Société de Biologie, M^{me} et M. J. Tréfoüel, MM. Nitti et Bovet signalaient l'action du 1162 F sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. C'est sur ce corps présenté en France par les laboratoires du D^r Martinet et les laboratoires du D^r Pillet, sous le nom de Néo-Coccyll, que porte notre étude. Le 1162 F s'est révélé posséder une action beaucoup plus grande que la sulfamido-chrysoïdine.

Nous avons adopté pour notre travail, l'ordre suivant :

- a) Etude chimique.
- b) Etude historique.
- c) Etude expérimentale du 1162 F.
- d) Etude clinique.
- e) Posologie.
- f) Observations.
- g) Conclusion.
- h) Bibliographie.

ETUDE CHIMIQUE

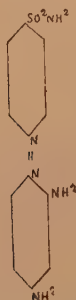
C'est en février 1935 que Domagk a décrit l'action d'un dérivé azoïque, la sulfamido-chrysoïdine, dans l'infection expérimentale streptococcique de la souris.

J. Tréfoüel et M^{me} J. Tréfoüel, Nitti et Bovet, ont essayé de nombreux corps dans cette série. Après avoir remarqué une activité de même ordre, lorsque le noyau portant la fonction sulfamide, n'était pas modifié, ils ont conclu que tous ces corps azoïques ou non n'agissaient que la rupture de la molécule dans l'organisme, par libération du para-amino-phényl-sulfamide. Ils ont ainsi été amenés à expérimenter cette formule inscrite dans leur cahier de Laboratoire, sous le numéro de 1162 F.

Girard s'est arrêté à une formule très voisine de la sulfamido-chrysoïdine, la carboxy-sulfamido-chrysoïdine,

Le 46 RP, corps non-azoïque, est un dérivé benzylé connu sous le nom de Septazine. Il est très peu toxique. Son champ d'action paraît plus restreint que celui du 1162 F, ou Néo-Coccyll.

Bayer a adopté le DB 90, présenté sous le nom d'Uliron, dont la formule est la suivante :



Sulfamido-chrysoïdine

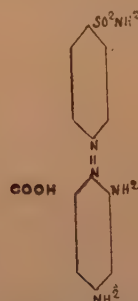
Néo-Coccyll 1162 F



Para-amino-phényl-sulfamide



Benzyl-amino-phényl-sulfamide



Carboxy-sulfamido-chrysoïdine

HISTORIQUE

Nous rappelons que Domagk, dans sa communication du 2 février 1935, décrit l'activité d'un nouveau colorant azoïque, la sulfamido-chrysoïdine, dans la streptococcie expérimentale de la souris.

Le 25 novembre 1935, J. et M^{me} J. Tréfoüel, F. Nitti et D. Bovet, travaillant à l'Institut Pasteur, dans les laboratoires de MM. Fourneau et Salimbéni, démontrent la rupture moléculaire *in-vivo* de la sulfamido-chrysoïdine et de diverses formules de la même série qu'ils ont été à même d'expérimenter, pour donner le para-amino-phényl-sulfamide, inscrite dans leurs travaux sous le N° 1162 F.

Au cours de leurs essais, ils constatent l'activité remarquable du 1162 F sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin.

Depuis cette importante communication, de très nombreux travaux ont été publiés, principalement en

France, en Angleterre et aux Etats-Unis sur le para-amino-phényl-sulfamide, et les conclusions de Tré-fouel, Nitti et Bovet sont généralement admises.

Le 1162 F est donc la partie active des divers dérivés azoïques ou non employés jusqu'à ce jour.

Le para-amino-phényl-sulfamide a été expérimenté par Colebrook et Kenny (Lancet 6 juin 1936, 230, 1279), sur des souris infectées avec des streptocoques et, à la même date, par Buttle, Gray et Stephenson (Lancet). Ces auteurs notent l'action du para-amino-phényl-sulfamide sur le méningocoque et leur étude est confirmée par Proom.

Le 20 mars 1937 (Lancet 681), Buttle, Parish, Mac Leod et Stephenson communiquent les résultats de leurs expériences chez les souris; ils constatent la protection de celles-ci contre plusieurs doses mortelles de bacille typhosum et bacille para-typhosum, et son action sur d'autres germes. Mais, dans aucun cas, les résultats du traitement ne sont aussi satisfaisants que dans les expériences effectuées avec le streptocoque hémolytique et le méningocoque.

Les nombreux résultats cliniques sont publiés : M^{me} Franklowa insiste surtout sur le traitement par le 1162 F de l'érysipèle des nourrissons.

Schwentker, Gelman et Long obtiennent de véritables succès dans la méningite méningococcique; résultats confirmés en France par MM. Tiffeneau et Meyer. Martin et Delaunay ont signalé l'action du

1162 F dans les méningites à streptocoque. Kenny, Johnston et von Haebler emploient le para-amino-phényl-sulfamide contre des infections colibacillaires des voies urinaires.

Bolhman cite des cas de guérison de gangrène gazeuse par le para-amino-phényl-sulfamide; enfin, des résultats de tout premier ordre sont observés dans la blennorrhagie, par Dees et Colston et par Russel Herrold; en France, Girard, Durel et Gallex ont traité également avec succès la blennorrhagie par le para-amino-phényl-sulfamide.

ETUDE EXPERIMENTALE

L'étude expérimentale de l'action du 1162 F a fait l'objet de travaux assez nombreux, notamment en France et dans les pays anglo-saxons.

Les premiers, Tréfoüel et M^{me} Tréfoüel, Nitti et Bovet ont expérimenté le 1162 F. Colebrook, Buttle et O'Meara qui ont fait une étude comparative du Prontosil et du 1162 F sur le streptocoque hémolytique *in-vitro* et *in-vivo* montrent que le 1162 F inhibe la croissance et l'activité d'un petit nombre de streptocoques hémolytiques *in-vitro* en bouillon de culture et dans le sang. Après administration du 1162 F, le sang humain ou animal devient bactéricide vis-à-vis du streptocoque hémolytique.

L'action bactéricide du sang de souris et de lapin, traités par le 1162 F est beaucoup plus faible que celle du sang de l'homme ou de singe traités de la même manière.

Voici les résultats des expérimentations du para-amino-phényl-sulfamide faites par Colebrook et Kenny chez les souris :

1° Action curative.

Neuf témoins : huit meurent dans les deux premiers jours, un survit.

Six souris traitées : Une meurt le 32^e jour, d'infection streptococcique; cinq survivent.

2° Action prophylactique (injection quatre jours avant l'infection) : nulle, sans doute par élimination rapide du 1162 F.

D'autres auteurs ont recherché le mode d'action du 1162 F dans l'organisme. Rien n'est encore très net à ce sujet.

Buttle, Gray, Stephenson et Proom ont porté leurs recherches sur d'autres microbes que le streptocoque. Ils reconnaissent son action sur le méningocoque et peut-être aussi sur le pneumocoque. Tout dernièrement, Buttle signale qu'une dose unique de para-amino-phényl-sulfamide protège la souris contre un million de doses mortelles de méningocoques.

C'est la clinique qui a indiqué l'action du para-amino-phényl-sulfamide dans la gangrène gazeuse, les coli-bacilloses et la gonococcie. Chez l'animal, la toxicité du para-amino-phényl-sulfamide a été étudiée par Halpern et Mayer. Voici les résultats de leurs travaux :

1° Chez la souris, 7 milligrammes par gramme tuent 75 % des animaux.

2° Chez le rat, 4 milligrammes par gramme amènent une mortalité de 90 %.

3° Chez le cobaye :

Dose unique mortelle, 2 grammes par kilogramme.

Doses répétées mortelles, 1 gramme par kilogramme pendant trois jours consécutifs.

4° Chez le lapin :

Dose toxique : 2 grammes par kilogramme.

5° Chez le chien : troubles graves avec 1 gramme par kilogramme.

De tout ce qui précède, nous pouvons conclure que la toxicité du para-amino-phényl-sulfamide est faible. Les doses nocives chez l'animal sont énormes et n'ont rien à voir avec celles qui sont employées en thérapeutique.

ETUDE CLINIQUE

Bien que l'introduction en thérapeutique du 1162 F soit de date récente, les données recueillies indiquent sa grosse valeur dans de nombreuses affections.

Il semblait préalablement destiné à combattre les infections streptococciques, et il a dans ce domaine, donné des résultats indiscutables.

Mais il a été employé également avec succès dans la méningite à méningocoque, la colibacillose urinaire, la gangrène gazeuse, et enfin la gonococcie, près de laquelle il semble destiné à jouer un rôle de tout premier plan.

Nous l'étudierons successivement dans ces diverses affections.

MALADIES D'ORIGINE STREPTOCOCCIQUES

1° *Erysipèle* :

On savait le rôle actif que le 1162 F jouait dans le traitement de l'érysipèle, mais il est une forme spé-

cialement grave de cette maladie : l'érysipèle des nourrissons, devant laquelle il s'est montré particulièrement actif.

M^{me} Franklowa a traité par le Prontosil et par le 1162 F, 19 cas d'érysipèle des nourrissons; elle a obtenu 16 guérisons. Il faut rappeler que Trousseau admettait dans cette maladie infantile 50 à 90 % de mortalité suivant l'âge, et 100 % au-dessous de un mois.

Finkelstein, dans la statistique de l'hôpital d'enfants de Lodz, conclut à une mortalité de 80 %, pendant la première année, et de 40 % dans la deuxième année, sur un ensemble de 75 enfants. Les résultats obtenus par M^{me} Franklowa sont donc excellents. Les trois cas de mort concernent deux enfants chez lesquels l'érysipèle était compliqué de pneumonie, et un enfant qui était arrivé à l'hôpital, gangréneux et malade depuis trois semaines.

L'auteur conclut en disant que ce serait une faute inexcusable de ne pas employer cette thérapeutique dans un cas d'érysipèle des nourrissons.

2° *Infection puerpérale :*

Cette maladie est autant que l'érysipèle une manifestation typique de la streptococcie, et il était *a priori* probable que le 1162 F aurait sur elle une action favorable.

Foulis et Barr traitent 22 cas de fièvre puerpérale par le para-amino-phényl-sulfamide. Les doses em-

ployées sont fortes : de 3 à 14 grammes par jour. Le médicament est bien toléré et les effets toxiques minimes. Sur les 22 malades traitées, une seule succomba. Foulis et Barr insistent sur le succès du traitement employé.

Un cas un peu spécial a été traité avec le para-amino-phényl-sulfanide, par Purdie et Frey. Il s'agit d'une malade qui, trois ans après un accouchement suivi d'infection puerpérale puis opérée, et dont les cicatrices ne se refermaient pas. Elle guérit définitivement après l'administration de 56 gr. de 1162 F en 19 jours.

L'amélioration a débuté le quatrième jour; 23 jours après le début du traitement, les plaies cicatrisées fournissaient des cultures stériles.

3° *Méningite streptococcique* :

Très intéressant est un cas rapporté par René Martin et A. Delaunay. Ils ont soigné à l'hôpital de l'Institut Pasteur, un enfant de 8 ans 1/2, atteint de méningite cérébro-spinale. Dans le doute, on injecte d'abord du sérum antiméningococcique; mais l'examen révèle au bout de deux jours qu'il s'agissait d'une infection à streptocoques. On supprime aussitôt le premier traitement et on soigne le petit malade avec du 1162 F à la dose de 1 gr. 50 par jour. Le cas paraissait désespéré (contractures extrêmes, coma). Or, au bout de cinq jours, il y avait une amé-

lioration nette qui s'accroît pour aboutir, une dizaine de jours plus tard, à la guérison.

4° *Méningites à méningocoques.*

Le travail le plus important sur cette question est celui de Schwentker, Gelman et Long, qui ont traité par le 1162 F (voie sous-cutanée) 11 cas de méningites méningococciques. Ils ont observé la disparition des méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien au bout d'un maximum de trois jours.

Voici les résultats obtenus :

1 mort chez 1 malade amené dans un état désespéré. Il fut enlevé par une pneumonie le 5^e jour, en dépit du fait que le liquide céphalo-rachidien était stérile depuis 3 jours.

8 guérisons sans incident à signaler.

2 guérisons avec des phénomènes transitoires d'arthrite.

Les auteurs estiment que le nombre de leurs observations est encore trop restreint pour conclure et que seules des expériences nouvelles permettent de savoir si le 1162 F a une valeur suffisante pour supplanter le sérum antiméningococcique ou s'il doit seulement être utilisé en association avec lui.

Robert Tiffeneau et Meyer viennent de publier un article sur le rôle du 1162 F dans la méningite méningococcique. Ils insistent sur un cas de guérison obtenue par Weill-Hallé, et eux-mêmes sur un **nourrisson** de 13 mois.

Le traitement fut pratiqué à la dose moyenne (voie buccale) de 1 gr. 50 par jour. En moins de 24 heures, la température était tombée à 37°. Deux jours après le début du traitement, le malade ayant reçu 3 gr. de 1162 F, le liquide céphalo-rachidien, qui était primitivement louche et fourmillant de méningocoques, était redevenu clair et stérile. Les auteurs considèrent que le 1162 F est indiqué comme médicament préventif de choix, dans les méningites cérébro-spinales, en milieu épidémique.

5° *Colibacillose urinaire :*

L'action du 1162 F semble très marquée sur les colibacilloses urinaires. Nous n'avons jusqu'ici, à ce sujet, comme donnée importante, que le travail de Kenny, Johnston et Von Haebler, mais il ne porte que sur 46 cas, ce qui est déjà notable cependant.

Les auteurs ont constaté la régression des symptômes dans 45 cas qui visent des femmes, chez lesquelles l'infection était purement colibacillaire. La seule malade rebelle au traitement, présentait une infection à colibacille atypique, accompagnée de bactérium aérogène et de proteus. Le traitement fut totalement inactif.

Kenny, Johnston et Von Haebler insistent sur la rapidité de l'action thérapeutique et sur la simplicité de l'administration buccale. Ils ajoutent que ce remède doit être employé dans tous les cas de pyélites de la grossesse,

Il est indiqué également dans les infections gynécologiques, comme traitement préopératoire; et actuellement de nombreux chirurgiens l'emploient avant d'opérer.

6° *Gangrène gazeuse* :

Bolhman a publié trois cas de gangrène gazeuse soignés par le 1162 F. L'un d'eux est un cas dramatique traité sans espoir, et qui, pourtant, a guéri.

Les deux autres confirment l'activité du médicament.

L'auteur est convaincu de la grande valeur du 1162 F dans la gangrène gazeuse. Il permet d'éviter les amputations et de sauver la vie des malades.

7° *Gonococcie* :

L'heureuse action du 1162 F dans le traitement de la blennorrhagie n'est pas discutable, et il semble qu'on trouve en lui un remède fidèle dans une maladie trop souvent rebelle aux moyens thérapeutiques employés jusqu'ici.

Desse et Colston affirment la grande valeur du 1162 F dans les infections gonococciques. Ils ont été profondément impressionnés par les résultats rapides du traitement dans la plus grande majorité des cas, l'absence de complications et le fait que les infections cessent de progresser.

Ils rapportent 19 cas traités par 4 gr. 8 de 1162 F pendant 2 jours, 3 gr. 6 pendant les 3 jours suivants, et 2 gr. 4 pendant 8 jours.

Les frottis ont été négatifs après un temps variant de 2 à 9 jours, sauf un seul cas où le résultat ne fut atteint qu'au bout de 23 jours.

Russel Hérold a traité 31 cas.

Douze malades présentaient des lésions datant de 1 à 4 mois, les résultats furent les suivants : un malade cessa le traitement avant guérison; un autre avait encore du gonocoque au bout de 30 jours; les 10 autres étaient guéris après un traitement variant entre 7 et 21 jours. La majorité d'entre eux a été suivie pendant un laps de temps allant de 1 à 3 mois. Aucune récurrence ne s'est produite.

Quatre malades avaient une blennorrhagie subaiguë. Trois d'entre eux furent guéris après 7 à 10 jours de traitement. Le quatrième semblait cliniquement en parfait état, au bout de 14 jours; mais un traitement de 30 jours fut nécessaire pour amener la disparition du gonocoque.

Les quatorze derniers malades ont retiré un bénéfice très net de ce traitement, mais celui-ci dut souvent être prolongé. Sa durée va, suivant les cas, de 10 à 50 jours, et les résultats sont plus rapides si l'on fait des lavages. Les auteurs indiquent, en outre (en note) que depuis qu'ils ont rédigé leur travail, 28 cas nouveaux ont été soignés et ont donné dans l'ensemble des résultats analogues.

Gérard, Durel et Gallex ont traité par le 1162 F, 40 cas de blennorrhagie chez l'homme et 10 cas chez la femme.

Chez l'homme : 25 malades, atteints d'urétrite aiguë, 9 d'urétrite subaiguë (datant de plus d'un mois), 6 de blennorrhagie chronique (1 prostatite, 5 uréthrites).

Pour des raisons diverses : 5 malades furent traités de façon insuffisante : voici le bilan des 35 autres cas : 3 échecs, 3 résultats médiocres, 25 bons résultats (c'est-à-dire disparition du pus urinaire, entre 2 et 5 jours); absence de gonocoque à l'examen de la goutte entre 2 et 7 jours. Suppression de la goutte matinale entre 7 et 14 jours.

Chez la femme : 9 malades étaient atteintes d'endocervicite purulente, la 10^e d'exocervicite érosive et kystique. Les effets de la thérapeutique sont, dans la blennorrhagie, plus difficiles à apprécier chez la femme que chez l'homme. Les auteurs ont surtout attaché de l'importance à l'aspect des pertes et à la présence du gonocoque.

Les pertes de purulentes deviennent muqueuses dans 3 cas, entre 7 et 10 jours; dans 6 cas, entre 10 et 14 jours; le 10^e cas, l'exocervicite n'avait pas de pus. Le gonocoque, dans 8 cas, disparut entre 5 et 14 jours; dans 1 cas, il persista 17 jours; dans le 10^e cas, enfin, disparu en quelques jours, il fut retrouvé au cours de la 3^e semaine.

La question, disaient les auteurs, reste à l'étude; les résultats acquis autorisent à élargir l'expérimentation sous une surveillance médicale active.

Divers incidents ont été signalés au cours des traitements au para-amino-phényl-sulfamide.

Discombe note plusieurs cas de sulfhémoglobinémie et de cyanose. Il signale 7 cas observés chez des malades ayant reçu plus de 5 gr. de 1162 F à la dose de 1 gr. 8 par jour. Le cas le plus grave concerne une malade ayant reçu 40 gr. 4 de para-amino-phényl-sulfamide, 85 cc. de Prontosil soluble et du sulfate de magnésie, à forte dose, à intervalles irréguliers.

La cyanose des lèvres et de la base des ongles est apparue 1 mois et demi après le début du traitement; l'état général était resté excellent. La sulfhémoglobinémie a été mise en évidence par le spectroscope. L'amélioration est survenue dès la cessation du traitement.

Les cas de sulfhémoglobinémie n'ont été constatés que chez des malades ayant absorbé, en même temps que le para-amino-phényl-sulfamide, des doses assez fortes de sulfate de soude ou de sulfate de magnésie.

POSOLOGIE DU 1162 F

La posologie du 1162 F semble surtout commandée par le degré de gravité des lésions observées. Une chose est certaine, c'est que le malade doit être surveillé. La dose employée n'a guère varié jusqu'ici, quelle que soit la maladie au cours de laquelle elle était administrée, sauf toutefois pour la blennorrhagie où la dose est plus faible que pour les autres affections.

Dans les cas d'infection puerpérale, par exemple, la dose peut être de 5 grammes par jour pendant 2 à 3 jours, 4 grammes pendant 3 à 4 jours, 3 grammes pendant 4 jours et 2 grammes pendant 6 jours. Dans les cas où le traitement devrait être prolongé il faut s'en tenir aux doses de 3 et 2 grammes par jour.

Dans la blennorrhagie, la dose est de 3 grammes par jour pendant 6 à 10 jours. Il faudra continuer

la dose de 2 grammes pendant 8 jours après la disparition du gonocoque.

Pour les enfants, les doses doivent être moindres; généralement, la demi dose suffit; il est évident qu'il faut tenir compte de l'âge. Toutefois, dans les cas de méningite, il ne faudra pas hésiter à donner jusqu'à 2 grammes par jour dans les premières années, 3 grammes chez les enfants de 5 à 10 ans.

La thérapeutique est plus que jamais dirigée par la gravité des lésions. A titre préventif, la dose pourra être de 2 grammes par jour pendant 2 à 5 jours et si on prolonge de 2 à 3 jours, la dose de 1 gramme sera suffisante.

OBSERVATION N° 1

(Blennorrhagie, D^r B. D., Paris)

M. P. J., 27 ans^e: écoulement le 25 juillet.

Traité du 26 juillet au 4 août 1937 par confrère; sans amélioration (pus et gono intra extra) dans écoulement abondant.

Le 4, grand lavage à 15. Les deux verres sont troubles, surtout le premier. On donne au malade 10 comprimés de Néo-Coccyd.

Le 5 : les deux verres sont limpides, le méat est un peu humide.

En continuant les grands lavages, on donne :

Le 6, 8 Néo-C.; le 7, 8 Néo-C.; le 8 et le 9 également; le 10, 6 Néo-C.; le 11, 4 Néo-C.; petite goutte matinale, pus sans microbe.

Le 12, le 13 et le 14, 6 Néo-C.; les deux verres restent immuablement limpides, on arrête le Néo-C.

Les lavages sont continués jusqu'au 19 août.

Epreuve de la bière le 24 août.

Après rapport sexuel, réactivation au Nitrate, rien d'anormal, urines limpides (rien dans le culot). Le malade est revu deux mois après, rien à signaler.

Guérison en 21 jours.

OBSERVATION N° 2

(Blennorrhagie, D^r B. D., Paris)

M. H. Reymond, 27 ans.

Ecoulement le 6 août 1937, pus, gonocoques intra et extra. Deux verres troubles.

Le 11 août : grand lavage permanganate de p., 2 verres troubles. Prend 6 Néo-C.

Le 12 août : premier verre trouble, deuxième limpide, prend 8 Néo-C. On continue les lavages.

Le 13 août : quelques filaments dans le premier verre, rien dans le deuxième, prend 6 Néo-C.

Le 14 août, 15, 16, 17, 18 lavages et 6 Néo-C.

Le 19 lavage et 4 Néo-C.; de même les 20 et 21.

Le 22 août : repos; le 23 août, lavage.

Après réactivation bière, rapport, nitrate, ne présente plus rien d'anormal.

Revu le 12 septembre. Rien dans le culot de centrifugation. Guéri en 10 jours.

OBSERVATION N° 3

(*Blennorrhagie, D^r B. D., Paris*)

M. B. D., 42 ans.

Ecoulement le 8 août 1937.

Lame (poly-gono intra extra) : antécédents, a déjà eu 5 blennorrhagies.

Vu le 10 août : premier verre trouble (petit lavage permanganate, le 11 de même, 0,10).

On lui prescrit : Néo-Coccyll, en prend 4.

Le 12 août, filaments dans premier verre, prend 8 Néo-C. (petit lavage).

Le 13 août, prend 7 Néo-C., l'écoulement a disparu; le 14, 5 Néo-C., méat encore humide; le 16, 4 Néo-C. (méat sec, premier verre quelques filaments); le 17 août, 3 Néo-C.

On arrête alors le sulfamide et on continue les petits lavages 5 jours.

Après les espacements, l'épreuve de la bière, des rapports sexuels, réactivité au nitrate, le malade ne présente plus rien d'anormal.

Part le 28 août en voyage.

Revu le 15 septembre, rien à signaler.

Rien dans le culot de centrifugation.

Guérison en 12 jours.

OBSERVATION N° 4

(*Blennorrhagie, D^r B. D., Paris*)

M. C. L., représentant, 24 ans.

Vu le 2 août 1937. Traité par un confrère depuis le 21 juin pour blennorrhagie.

Mis aux lavages et au Néo-Coccyll.

Le 2 août : 2 verres troubles : 10 Néo-C., fatigué, troubles digestifs, grand lavage 0,12.

Le 3 août : méat humide, premier verre trouble, grand lavage 0,13 et 6 Néo-C.

Le 4 août, méat sec. Deux verres limpides, grand lavage 0,14, 6 Néo-C.

Les 5, 6, 7, 8, 9, 10, état stationnaire.

Le 5, 6 Néo-C.; le 6, 5 Néo-C.; le 7, 5 Néo-C.; le 8, 4 Néo-C.; le 9, grand lavage 0,20.

Le 10, grand lavage 0,25, intervalle 24 heures.

Le 12, grand lavage 0,25, intervalle 48 heures.

Le 15, grand lavage 0,25

Réactivé bière.

Rapports sexuels (multiples).

Nitrate, urines limpides, rien au culot.

Le malade a été revu dans les premiers jours d'octobre (rien à signaler).

Guérison en 13 jours.

OBSERVATION N° 5

(*Blennorrhagie*)

R. T., représentant de commerce, a eu, en 1934, une blennorrhagie aigüe, soignée par des lavages au MN04K, à l'oxycyanure de mercure, et une série de piqûres de Gonovachydum.

Complètement guéri en 4 mois.

Le 10 novembre 1937, deux jours après un rapport douteux, début d'écoulement avec douleur à la miction. R. T. se présente à la consultation de Lariboisière.

Le premier verre d'urine est très trouble;

Le deuxième verre, clair.

L'examen microscopique montre de très nombreux gonocoques et quelques polynucléaires.

Nous ordonnons une série d'injections au permanganate de potasse et l'absorption de neuf capsules par jour d'Arrhéol.

Le 12 novembre, la situation clinique est inchangée, mais le deuxième verre est trouble.

L'examen microscopique montre encore de très nombreux gonocoques et une augmentation du nombre des polynucléaires.

La douleur à la miction est diminuée.

C'est alors qu'est instituée une cure de 1162 F à la dose de 10 comprimés les 13 et 14 novembre, une

continuation des injections de MNO^4K et oxycyanure de Hg. L'Arrhéol est supprimé.

Le 15 novembre, l'écoulement reste stationnaire : le premier verre est moins trouble; le deuxième verre est clair. Nous continuons le 1162 F à la dose de 6 comprimés par jour.

Le 16 novembre, l'écoulement diminue.

Le 17 novembre, il n'y a plus qu'une goutte le matin.

L'examen microscopique montre une diminution notable du nombre des gonocoques et des polynucléaires. Le premier verre ne contient qu'un filament; le deuxième verre est clair.

Le 18 novembre, les deux verres sont clairs.

Le 19 novembre, l'écoulement a complètement disparu.

Le 21 novembre, nous soumettons le malade à l'épreuve de la bière. Guérison absolue. Le 1162 F avait été continué jusqu'à cette date.

OBSERVATION N° 6

(Blennorrhagie)

M. M. V., étudiant en médecine de 4^e année, atteint de blennorrhagie aiguë, se traite d'abord au permanganate de potasse et 9 capsules par jour d'Arrhéol.

L'écoulement est presque complètement tari au bout de 8 jours.

M. V. suspend le traitement.

Deux jours après, prostatite avec impossibilité d'uriner, douleurs très vives, état général mauvais. Vient à Lariboisière, on lui conseille 1162 F. M. V. essaie le traitement au Néo-Coccyll, 6 comprimés par jour; bains de siège, suppositoires opiacés.

Dès le troisième jour, les symptômes sont manifestement amendés, et la guérison est totale au bout de 10 jours. La dose de 3 gr. par jour a été continuée jusqu'à cette date.

OBSERVATION N° 7

(Blennorrhagie)

J. L., employé de bureau : infection après rapport le 11 novembre 1937.

J. L., n'a jamais eu de blennorrhagie antérieure.

Le 14 novembre, écoulement déjà notable, jaune verdâtre, méat congestionné, douleur à la miction : premier verre trouble; deuxième verre clair.

A l'examen microscopique : nombreux gonocoques et polynucléaires, peu de cellules épithéliales.

Traitement immédiat avec lavages au MNO⁴K et 1162 F à la dose de 8 comprimés par 24 heures.

Le 17 novembre, l'écoulement est diminué, les deux verres sont clairs; la douleur terminée, méat normal.

Le 20 novembre, l'écoulement est tari.

Examen microscopique : pas de gonocoque ni de polynucléaire; augmentation des cellules épithéliales.

Le 22 novembre, arrêt-du traitement.

Le 24 : épreuves de guérison (bière et nitrate d'argent).

PREMIERE OBSERVATION

(Obstétrique, D^r Sier, Paris)

M^{me} P. F. fait une fausse couche de 2 mois 1/2 environ. Le 5^e jour, température vespérale de 38°5. Le 6^e jour, frissons, température 39°8, pouls 130. On pratique un curettage, mais la température du soir reste à 39° pendant une semaine; le pouls faible est aux environs de 120.

On tente alors le traitement au Néo-Coccyll à la dose de 6 comprimés par jour. En quatre jours, chute progressive de la température, le 5^e jour du traitement t 37°4 soir, pouls à 90.

Néo-Coccyll est continué à la dose de 1 gr. 50 par
Aucun nouvel incident ne se produit,

DEUXIEME OBSERVATION

(Obstétrique, transmise par le D^r C., Paris)

Le 3 novembre, M^{me} Alice B. accouche normalement. Trois heures après l'accouchement, la délivrance artificielle, suivie d'une injection intra-utérine chaude.

Le 4 novembre, rien à signaler.

Le 5 au soir, grand frisson, 39°5 et pouls à 120. Nous pratiquons injection intra-veineuse de Septicémine; nous mettons glace sur le ventre et injections très chaudes.

Le 6 au matin, 39°8; le 6 au soir, 40°, avec pouls à 130. La malade a eu dans la journée deux injections intra-veineuses de Septicémine.

Le 7 au matin, 40°. Le traitement au Néo-Coccyll est institué, à la dose de 8 comprimés de 0,50 dans la journée.

Le 7 au soir, 39°; le 8 au soir, 38°4.

Nous continuons les injections intra-veineuses de Septicémine et le Néo-Coccyll à la dose de 8 comprimés.

Le 9 au matin, 37°5, l'état général est amélioré.

Le 14, la malade est complètement rétablie,

OBSERVATION

(Angine rouge)

Auguste V., 18 ans, est examiné le 4 novembre. Il est atteint d'angine^e: la température vespérale est de 39°6, le malade est abattu, la gorge est rouge, très rouge même au niveau de l'amygdale gauche qui est augmentée de volume. On prescrit du sulfate de quinine par os et des lavages de gorge avec de l'eau oxygénée (1 cuillère à soupe par litre d'eau).

Le lendemain matin, 39°3, état général mauvais,, gorge à peu près dans le même état que la veille.

Le traitement au Néo-Coccyll est tenté à la dose de 3 gr. par jour (6 comprimés). Les lavages à l'eau oxygénée sont continués. Au bout de 24 heures, amélioration locale, surtout du côté gauche (le plus atteint), 38°9, état général moins mauvais. Après trois jours de traitement, 37°6 le matin, gorge à peu près normale. On continue le Néo-Coccyll à la dose de 1 gr. 50 par jour. Guérison complète deux jours plus tard. A noter que le troisième jour du traitement au Néo-Coccyll, le malade accusa des douleurs lombaires assez vives. Ce fut une des raisons du changement de dose, indiqué plus haut,

OBSERVATION DU D^r G. B., PARIS

Coli-Bacillose

Lundi 8 novembre. — La malade se plaint de douleurs abdominales et rénales. Diagnostic : entérocólite. Examen direct de l'urine montre de très nombreux coli-bacilles. Température 38°2, le soir 39°2. Absorption de 2 comprimés de Néo-Coccyll.

Mercredi 9 novembre. — Température matin 39°, soir 39°8 : cystite.

Absorption de 5 comprimés de Néo-Coccyll associé à l'argent colloïdal en pilule.

Mardi 10 novembre. — Température 38°1, soir 38°4, même traitement, la cystite diminue.

Jeudi 11 novembre. — Température 37°6, soir 39°, même traitement, plus de cystite.

Du vendredi 12 au mardi 16 novembre, température constante de 37°6 et 38°. Continuation du même traitement.

A partir du vendredi 13 novembre, plus de coli-bacille dans les urines.

Après le 16 novembre, absorption de 3 comprimés de Néo-Coccyll pendant 3 jours. A partir du 7, la température redevient normale,

OBSERVATION DU D^r L., PARIS

Erysipèle

Le 24 octobre. — Madame J. P. 38 ans, Erysipèle face gauche.

Le 25 octobre. — La malade reste à la chambre, le 26 elle se présente chez le médecin, température 39°8 — un traitement au néo-coccyll est ordonné à raison de 6 comprimés par jour.

Le 28 octobre. — Température 37°6, grosse amélioration.

Le 29 octobre. — Température 37°1, plus d'œdème, plus de rougeur.

Le néo-coccyll est continué à la dose de 2 grammes pendant 4 jours, puis de 1 gramme pendant 6 jours.

CONCLUSION

La Chimiothérapie est entrée, il y a deux ans, dans une voie nouvelle, par la découverte de la sulfamido-chrysoïdine.

Il a été montré récemment qu'une partie seulement de la formule chimique de ce corps était agissante.

Pour nos essais nous avons utilisé le 1162 F présenté en France sous le nom de Néo-Coöcyl.

Le 1162 F s'est cliniquement montré efficace dans des cas d'érysipèle, de fièvre puerpérale, de méningite streptococcique ou méningococcique, de gangrène gazeuse, de colibacillose urinaire, de blennorrhagie.

Il a parfois donné lieu à des phénomènes toxiques de sulfhémoglobinémie, lorsqu'il était administré en même temps que des purgatifs salins.

Ces phénomènes disparaissent après la cessation du traitement.

La dose journalière, chez l'adulte, est de 5 à 2 grammes.

Vu, le Doyen :

TIFFENEAU.

Vu, le Président :

LEMAITRE.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Anderson : J. amer. ass., 8 mai 1937.

Answyl Davies : British Méd. J., 11 septembre 1937.

L. Boyes : Soc. de Méd. et d'Hygtro., 28 janv. 1937.

Breen et Taylor : Lancet, 5 juin 1937.

Buttle, Camb, Gray et Stephenson : Lancet, 1936 et 1937.

Buttle et Stephenson : Lancet, 36 juin 1936.

Buttle, Parish, McLeod et Stephenson : Lancet, 6 mars 1937.

Buttle et Proom : Lancet, 13 mars.

H. Bloch Michel, M. Conte et P. Durel : Press. Méd., octobre 1936 et Annales de Méd., janvier 1937.

Bauer et Branham, Rosenthal : Pub. Health Rep., 21 mai 1937.

Bohlman : J. amér. Med. Ass., 24 juill. 1937.

P. Bovet : Sch. M. W., 1937.

O. P. Clark : Lancet, 17 juillet 1937.

- Colebrook* : Lancet, 31 juill. 1937.
- Golebrook, Buttle et O'Meara* : Lancet, 1936 et 1937.
- Colebrook et Kenny* : Lancet, 6 juin 1936.
- F. B. Cooper, P. Gross, R. R. Mellon* : Prec. Soc. Exp. Bio. et Méd. 1936.
- Claytin et Lucas* : Bul. Méd. J., 6 mars 1937.
- Dees et J.-A.-C. Colston* : J. amer. Med. Ass., 29 mai 1937.
- G. Domagk* : Deutsche Med. Woch, 1935 et Hl. W. 31 oct. 1937.
- P. Durel* : Annales des Malad. Vénér., août 1937.
- M.-A. Foulis et J.-B. Barr* : Brit. Méd. J., 27 fév. 1937.
- E. Fourneau, J. et M^{me} J. Tréfouel* : C. R. Soc. de Bio., 16 mai 1936.
- Frazer* : Brit. Méd. J., 15 mai 1937.
- M^{me} H. Frenklowa* : Warszawska Czasopismo Sekarsene, 8 avril 1937.
- A. Fischer* : Arch. int. Pharm., 1937.
- E. Fourneau, J. Tréfouel et M^{me} Tréfouel, P. Nitti et D. Bovet* : Soc. Biolog., 1936.
- A.-T. Fuller* : Lancet 232, janvier 1937.
- G.-F. Gibberd* : Brit. Med. J., 31 juillet 1937.
- Gley et Girard* : Press. Méd. 1936.
- Goissedet, Despois, Gailhot et Mayer* : C. R. Soc. Biol, 1936.
- R. Girard, P. Durel et L. Gallix* : Bull. Méd., 2 oct. 1937.
- H.-M. Hanschell* : Brit. Med. J., 25 sept. 1937.

Heintzelmann, Hadley et Mellon : Amer. J. Med. Ass.,
31 juill. 1937.

B. Halpern et R.-L. Mayer : Press. Méd., n° 40, 1937.

Jacobs et Heidelberger : Jour. amer. Ch. Soc., 1919.

Kucharski : Polska Gaz., Lekarska, 25 avril 1937 et
9 mai.

Knights : Brit. Méd. J., 19 juin 1937.

P.-H. Long et E.-A. Bliss : Arch. of Surgery, févr.
1937, n° 2 et Journ. Amer. Med. Ass., 1937.

J.W. Lindsay, P.-H. Long : Bull. Johns Hopknis :
Hop. 1937.

Levaditi et Vaisman : Compte rendu Acad., février
1937.

R. Martin et Delaunay : Soc. de Pédiat., 15 juin 1937.

Mellon, Gross et Cooper : J. Amer. Med. Ass., 29 mai
1937.

Montestruc : Bull. Soc. Path., 13 et 14 janv. 1937.

Mayer : Bull. de l'Acad. de Méd., 1936.

Marshall, E. Merson, Cutting : J. Amer. Med. Ass.,
mars 1937.

F. Nitti et D. Bovet : C. R. Académie Sciences, 30 mars
1936.

F. Nitti et A. Simon : Paris, Médical, 5 juin 1937.

A.-W. Purdie et R.-M. Fry : Lancet, 3 juillet 1937.

Proom : Lancet, 27 janv. 1937.

Rosenthal : Pub. Health, 12 févr. 1937.

D. Russel et M.-D. Herrold : The Urolog. and Cutan.
Rev., 1937.

F.-F. Schwentker et F.-P. Clason : Bule John Hopkins Hosp., avril 1937.

Schwentker et Coll : Journ. amer. Med. Assoc., 1937.

Schwentker, S. Gelman, R.-H. Long : J. amer. Med. Ass, 7 avril 1937.

Schreman et Feldt, 2 Hy., 1936.

J. Thomas : Proc. of the Royal Soc. Med., février 1937.

J. et M^{me} J. Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet : C. R. Soc. de Bio., 25 nov. 1935 et Annales de l'Inst. Pasteur, janv. 1937.

J. Tréfouel, P. Nitti et D. Bovet : Presse Méd., 5 juin 1937.

R. Tiffeneau et J.-J. Meyer : Paris Méd., 1937.

Thomas : Proc. of. the royal Soc. med., févr. 1937.

Weinberg, Mellon et Schinni : J. amer. Med. Assoc., 5 juin 1937.

Weill-Halle, J.-J. Meyer et R. Tiffeneau : Pres. Méd., 27 oct. 1937.

